

Aus den Instituten für Anästhesiologie
des Kantonsspitals Aarau
(Chefarzt: Dr. med. G. HALDEMANN) und der Universitätskliniken
des Kantonsspitals Zürich
(Direktor: Prof. Dr. med. G. HOSSLER)

Arbeit unter der Leitung von Dr. med. G. HALDEMANN

«Volumeneffekt und Albuminkinetik von 6%iger Hydroxyäthylstärke (HÄS) bei jungen normovolämen Patienten.»

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von
WERNER ULMI
von Willisau-Stadt (Kt. Luzern)

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. med. G. HOSSLER

Zürich 1979

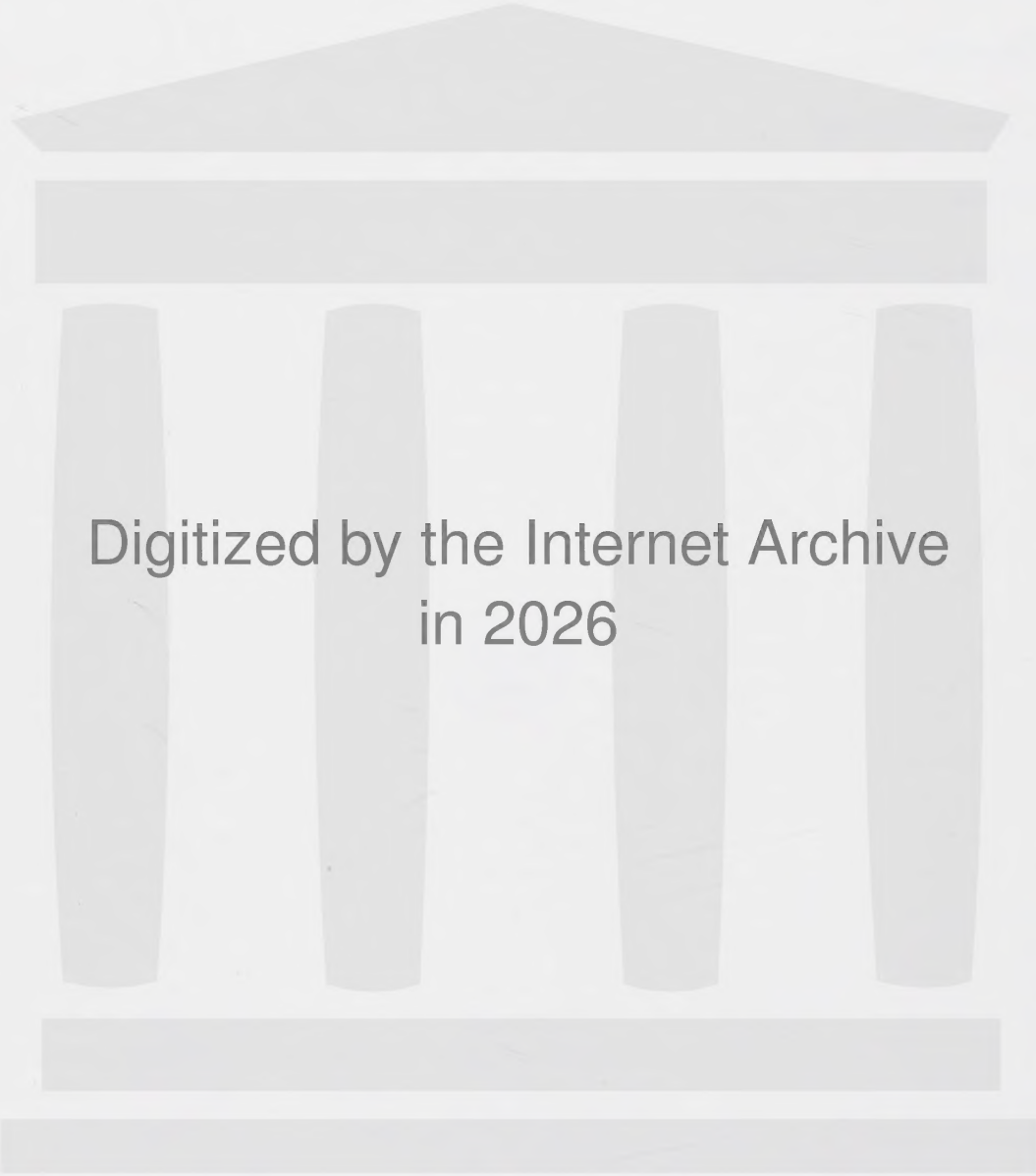
Druck: A. Schudel & Co. AG, Riehen, 1979

Herrn Professor Dr. med. G. HOSSLER möchte ich für die Überlassung des Themas recht herzlich danken. Weiter gilt mein besonderer Dank Herrn Dr. med. G. HALDEMANN, der mir während der ganzen Untersuchung zur Seite stand und die Arbeit leitete.



Inhaltsverzeichnis

Einleitung	5
Methodik	7
Resultate	9
Diskussion	10
Zusammenfassung	12
Literatur	13
Tabellen und Abbildungen	16
Curriculum vitae	20



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41507210_0110

Einleitung

Seit fast 20 Jahren ist versucht worden, mit Stärke Volumenersatz zu betreiben. Normale Stärke ist für intravenöse Applikation nicht geeignet, da sie entweder ausfällt oder geliert. Zudem wird Stärke, intravenös injiziert, wegen der Hydrolyse durch α -Amylase sehr rasch eliminiert. Es wurde daher systematisch eine grosse Zahl von Stärkederivaten untersucht, in der Absicht, solche mit verzögerter Hydrolyse herauszufinden. Dabei zeigte sich, bezüglich Physikochemie und Toxizität, dass Hydroxyäthylstärke (HÄS) am geeignetsten ist. Diese setzt sich fast ausschliesslich aus Amylopektin, der hochverzweigten und stabileren Komponente der Stärke zusammen. Um die Hydroxyäthylisierung nicht nur an der Oberfläche durchzuführen, muss granulare Stärke vorgängig vollständig gelöst werden.

HÄS wird durch Molekulargewicht und Substitutionsgrad charakterisiert. Das mittlere Molekulargewicht (M_w) beträgt ca. 450 000, wobei 90% der Polymereinheiten in einen Bereich von 10 000 bis 1 000 000 fallen. Der Substitutionsgrad ist 0,7, das heisst je 10 Glukose-Einheiten enthalten 7 Hydroxyäthylgruppen. Der Volumeneffekt von HÄS hängt also nicht wie bei Gelatine und Dextran nur vom Molekulargewicht sondern auch vom Substitutionsgrad ab. Bei Plasmasteril® wurden Molekulargewicht und Hydroxyäthylierungsgrad so gewählt, dass ein Volumeneffekt ähnlich dem Humanalbumin erreicht wird. Nachdem über schwerste anaphylaktoide Reaktionen von Gelatine- und Dextranpräparaten berichtet wurde, sind die Untersuchungen mit HÄS reaktiviert worden und es wurde 1973 in den USA und Japan und 1974 in Deutschland für den Arzneimittelmarkt freigegeben. Seit dem 1. Schweizerischen HÄS-Symposium im Herbst 1977 in Zürich, Veranstalter: Prof. G. HOSSL, findet Stärke auch in der Schweiz vermehrt Verwendung.

In zeitlichem Zusammenhang mit der Steigerung des Verbrauchs künstlicher kolloidaler Volumenersatzmittel, wurden in den letzten Jahren zunehmend Unverträglichkeitsreaktionen mitgeteilt, wie zum Beispiel von EBERLEIN, 1975⁴⁾, LANGNER und REICHENBACH, 1975¹³⁾, LANGREHR et al., 1975¹⁴⁾, MORR-STRATHMANN und LAWIN, 1975²⁴⁾, RING et al., 1975²⁹⁾, SCHÖNING und KOCH, 1975³³⁾. Dabei handelt es sich um Reaktionen unterschiedlicher Manifestation und Schweregrades, mit in schwersten Fällen letalem Ausgang. Die quantitative Erfassung der Intensität der beobachteten Nebenwirkungen erfolgt heute nach einem Vorschlag von RING und MESSMER, 1976²⁷⁾, aufgrund einer Schweregradskala. Die Symptomatik besteht bei Grad I aus Hauterscheinungen und eventuell Fieber, bei Grad II aus deutlichen, aber leichteren hämodynamischen Sensationen (Tachykardie, Hypotension), aus gastrointestinalen Störungen (Nausea und Spasmen) sowie Dyspnoe. Grad III ist durch Schock und lebensbedrohendem Spasmus glatter Muskulatur (Bronchien, Uterus, etc.) gekennzeichnet, bei Grad IV kommt es zum Herz- und/oder Atemstillstand. In der Literatur findet man unterschiedlichste Angaben über die Inzidenz von anaphylaktoiden Reaktionen nach Gabe von Plasmaersatzmitteln. Kaum eine Publikation ist mit einer anderen vergleichbar, zu verschieden sind sie hinsichtlich des Patientenkollektivs und der Fragestellung. Zudem muss in Betracht gezogen werden, dass retrospektive und prospektive Untersuchungen zur Diskussion stehen, deren Aussagekraft natürlich unterschiedlich ist. RING und MESSMER²⁸⁾ führten 1975 eine multizentrische, kontrollierte Studie über die Häufigkeit solcher Reaktionen im süddeutschen Raum durch. Bei einem Verbrauch

von insgesamt 200 906 endogener und exogener Kolloide wurden insgesamt 69 anaphylaktoide Reaktionen beobachtet. Die Häufigkeit betrug für Plasmaproteine 0,014%, für Gelatine 0,115%, für Dextran (MG 60/75000) 0,069% und für Hydroxyäthylstärke 0,085%. Lebensbedrohliche Reaktionen vom Typ III und IV traten bei Plasmaproteinen in 0,003%, bei Gelatine in 0,038%, bei Dextran in 0,017% und bei Stärke in 0,006% auf. Bei SCHÖNING und KOCH, 1975³³⁾ und bei DOENICKE, 1978³⁾, ist die Quote der Nebenwirkungen höher, da bei ihren wachen, freiwilligen Versuchspersonen auch die subjektiven Erscheinungen wie Stimulierung von Tränen-, Speichel-, Nasen- und Magensaftsekretion, metallischer Geschmack, Hitzewallungen und krampfartige Kopfschmerzen, Juckreiz, Schmerz bei Applikation, Magen- und Darmkontraktionen mit Koliken und Durchfällen sowie Nasen- und Rachenenge beurteilbar waren. Die genaue Quote für die bei den verschiedenen Präparaten zu erwartenden Nebenwirkungen ist noch nicht genau bestimmbar. Nach theoretischen Erwägungen von THOMPSON, 1978⁴¹⁾, müsste allein für einen signifikanten Vergleich der Gesamtreaktionen von Dextran 60 und HÄS eine Kollektivgrösse von über 544 370 Infusionseinheiten und für die Erfassung der schweren Reaktionen (Grad III und IV) mindestens 137 806 Einheiten gefordert werden.

In bezug auf den Pathomechanismus der Unverträglichkeitsreaktionen herrschen noch Unklarheiten. Bei den Plasmaproteinen sind die Ursachen dafür Aggregate und Stabilisatoren. Bei den Gelatinepräparaten konnten LORENZ et al., 1975¹⁵⁾, relevante Histaminfreisetzungen nachweisen. Die Auslösung schwerer Reaktionen bei Dextranen geht auf Anti-Dextran-Antikörper zurück, die in der passiven Hämagglutination nachgewiesen wurden (RICHTER, 1975²⁵⁾, HEDIN et al., im Druck⁹⁾, KABAT und BERG, 1953¹⁰⁾, MAURER, 1953¹⁷⁾. Die Rolle immunologischer Faktoren bei der Auslösung anaphylaktoider Reaktionen nach Gelatine oder Stärke ist noch nicht geklärt (MAURER und BERARDINELLI, 1968¹⁸⁾, RICHTER und De BELDER, im Druck²⁶⁾. Insgesamt muss aber doch berücksichtigt werden, dass HÄS, vor allem in bezug auf die schweren Reaktionen, die niedrigste Quote an Nebenwirkungen aufweist. HÄS wird daher in Deutschland seit 1975 in der klinischen Routine verwendet (AHNEFELD et al., 1978¹⁾, RITTMAYER, 1978³⁰⁾, HARKE und WAWERSIK, 1978⁷⁾; dies umso mehr, da MESSMER und JESCH, 1978²⁰⁾,²¹⁾, ihre Behauptung einer langzeitigen Gewebsspeicherung von HÄS widerrufen mussten, weil ihre verwendete Anthronmethode nicht zwischen HÄS, nicht hydroxylierter Stärke und anderen Polysacchariden, wie Glykogen unterscheiden konnte. Im allgemeinen wird über einen mit Dextran vergleichbaren Volumeneffekt berichtet, wobei allerdings der Ausgangssituation nicht bei allen Untersuchungen genügend Aufmerksamkeit geschenkt wurde. Es ist bekannt, dass der Effekt eines Plasmaersatzpräparates nur unter Berücksichtigung der endogenen Volumenregulationssysteme beurteilt werden darf, wobei Verschiebungen des Plasmaalbumins den wichtigsten Faktor darstellen. Da bei HÄS die Wirkung auf das Plasmaalbumin noch kaum untersucht worden ist und diesbezügliche Informationen gerade bei diesem hochmolekularen Kolloid notwendig sind, ist sein Volumeneffekt und die Albumininetik bei einer volumemässig genau definierten Gruppe junger Patienten untersucht worden.

Methodik

Die Untersuchung führte man an 8 jungen Patienten ohne Begleiterkrankungen durch, die sich leichten chirurgischen Eingriffen mit minimalem Blutverlust zu unterziehen hatten. Die Lachgas-Sauerstoff-Halothan-Narkose wurde mit Penthotal eingeleitet, die Atmung assistiert. Blut und Plasmavolumen sind mit der Volumetrontechnik (Ames Comp. Elkhart USA) (SIEWERT, 1968)³²⁾ unter Verwendung von Radiojod Humanalbumin (RISHA: Spezifische Aktivität 0,5 mC pro mg Albumin) bestimmt worden. Da keine Messungen unter hypovolämen Bedingungen vorgenommen wurden, betrachtete man eine Mischzeit von 10 Minuten als adäquat. Das korrekte Funktionieren des Volumetrons wurde regelmässig durch Verwendung von Test-Sets und in vitro Verdünnungsversuchen überprüft. Zur Blutentnahme diente ein über die V. basilica eingeführter zentraler Venenkatheter. HÄS verabreichte man über eine grosslumige Plastikkanüle am kontralateralen Arm, die auch zur Injektion von RISHA diente. Über einen Dreiweghahn direkt an der Plastikkanüle applizierte man RISHA, nachdem man in die Isotopenspritze 2 ml Blut aspiriert hatte. Anschliessend wurde die Verbindung zum Patienten durch Drehung des Dreiweghahnes verschlossen und der im Ansatz verbliebene Rest zurückaspiriert, damit dieser von der Gesamtdosis subtrahiert werden konnte. Dreiweghahn und Katheter spülte man von beiden Stutzen her mit je 5 ml NaCl. Die Aktivität des Dreiweghahnes kontrollierte man verschiedentlich nach Applikation der 6 zum Versuch notwendigen Dosen, ohne je eine relevante Aktivität nachweisen zu können. Um eine Speicherung von J^{131} in der Schilddrüse zu verhindern, wurden am Tag vor der Operation 10 Tropfen Lugol'sche Lösung verabreicht.

Nach Erhebung der Ausgangsblutvolumina infundierte man über 10-15 Min. 10 ml/kg Kg 6%ige HÄS-Lösung, dies entsprach durchschnittlich 815 ml oder 15,5% des jeweils geschätzten Ausgangsblutvolumens. Als HÄS verwendeten wir Plasmasteril® *) (Zusammensetzung: 60 g HÄS/l, 154 mmol Na/l, 154 mmol Cl/l, onkotischer Druck 400 mm H₂O). Weitere Volumenbestimmungen und Blutentnahmen für chemische Analysen erfolgten 10 Min. nach Beendigung der HÄS-Infusion, sowie 2, 6, 24 und 48 Stunden später. Die venösen Katheter wurden mittels einer 5%igen Glucoseinfusion offengehalten, wobei die insgesamt infundierte Menge nie mehr als 500 ml/24 Std. betrug. Bei der erwähnten Volumetrontechnik mit J^{131} erfolgte zuerst die Bestimmung des Gesamtblutvolumens (BV), dann nach Abzentrifugieren des Plasmas die Messung des Plasmavolumens (PV). Das Erythrozytenvolumen (EV) ergab sich als Differenz von BV und PV. Bezüglich der Messmethodik und der Fehlerquellen bei Blutvolumenbestimmungen mittels der Volumetrontechnik sei auf entsprechende Übersichtsarbeiten verwiesen (WILLIAMS und FINE, 1961⁴⁴⁾, ULMER und BÖHNING, 1968⁴³⁾, SIEWERT, 1968³⁶⁾). Vom Hersteller des Gerätes wird eine Gesamtgenauigkeit von 5% angegeben, was mit unserer Erfahrung übereinstimmt. Dieser Fehler ist wohl grösser als bei getrennten Bestimmungen des Erythrozytenvolumens mit Cr^{51} und des Plasmavolumens mit Jod^{131} , doch genügt die Genauigkeit alleiniger Jod^{131} -Markierung zur Erfassung relativer Veränderungen nach induzierter Hypervolämie bei unserem homogenen Krankengut. Bei dieser Technik liefert das EV, berechnet aus der Differenz BV und PV

*) Firma Fresenius, Homburg/Deutschland.

einen vorzüglichen Gradmesser für die Genauigkeit der Messwerte des einzelnen Patienten. Das EV zeigt ebenfalls an, ob die Vorbedingung einer Operation mit minimalem Blutverlust erfüllt worden war: entsprechend den experimentellen Voraussetzungen musste das EV unter Berücksichtigung der Blutentnahmen konstant bleiben. Zur Eiweissbestimmung diente die Biuretreaktion, ausgeführt nach der Roche-Methode*). Die Eiweissfraktionen wurden mittels Cellulose-Acetat-Elektrophorese bestimmt, das total zirkulierende Albumin ergab sich als Produkt des PV und der Albuminkonzentration. Die Serum-HÄS-Konzentrationsmessungen erfolgten nach der Anthronmethode von ROE, 1954³¹⁾.

8 Patienten, die keine HÄS-Infusion erhielten, dienten als Kontrollgruppe. Alle Ergebnisse sind als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung (SD) oder Standardabweichung des Mittelwertes (SE) ausgedrückt. Die Signifikanz von Paardifferenzen und die Streuungszerlegung erfolgten nach SNEDECOR³⁸⁾.

*) Die Autoren danken Chefarzt PD Dr. W. BÜRGi und seinen Mitarbeiterinnen vom Zentrallaboratorium des Kantonsspitals Aarau für die Eiweissbestimmungen und Durchführung der Cellulose-Acetat-Elektrophoresen.

Resultate

Tabelle 1 stellt eine Übersicht verschiedener Patientenparameter sowie die durchschnittlichen Ausgangsblut-Plasma- und Erythrozytenvolumina dar.

Die Abbildungen 1—3 zeigen die relativen Veränderungen von Blut-, Plasma- und Erythrozytenvolumen in Vergleich zu den Ausgangswerten. 10 Minuten nach Beendigung der Infusion von durchschnittlich 815 ml HÄS lässt sich volumetrisch ein Anstieg des Blutvolumens um 780 ml entsprechend $14,8 \pm 3,8\%$ ($p < 0,001$) und eine Zunahme des Plasmavolumens um $838,4 = 28,4 \pm 7,9\%$ ($p < 0,001$) feststellen. Nach 2 Stunden liegen das Blutvolumen noch $8,9 \pm 1,9\%$ und das Plasmavolumen noch $17,0 \pm 4,6\%$ ($p < 0,001$) über den Ausgangswerten. Im Vergleich dazu zeigt der 6-Stundenwert nur unwesentliche Änderungen: Blutvolumen $+ 7,8 \pm 1,1\%$ ($p < 0,001$), Plasmavolumen $+ 16,3 \pm 3,1\%$ ($p < 0,001$). 24 und 48 Stunden später lassen sich keine signifikanten Veränderungen des Blut- und Plasmavolumens mehr erfassen.

Die Abweichungen unserer, als Differenz von Blut- und Plasmavolumen errechneten Erythrozytenvolumina betrugen durchschnittlich $\pm 3,8\%$ und überschritten damit in keinem Fall die für die gewählte Volumetrontechnik angegebene Genauigkeit von $\pm 5\%$. Somit kann die methodische Voraussetzung, dass unsere Patienten während der Operation keinen nennenswerten Blutverlust erlitten, als erfüllt betrachtet werden.

Das totale zirkulierende Albumin (Abb. 4) zeigt in den Messungen 10 Min., 2 und 6 Stunden nach HÄS-Infusion keine signifikante Abweichung vom Kontrollwert. Nach 24 Stunden sinkt es um $12,2 \pm 6,8\%$ ($p < 0,001$) und nach 48 Stunden um $16,1 \pm 9,1\%$ ($p < 0,001$) unter den Wert vor der Infusion. In der Kontrollgruppe, die kein HÄS erhalten hatte, wies das totale zirkulierende Albumin während 48 Stunden keine Veränderungen auf.

Abb. 5 illustriert die HÄS-Konzentration im Serum zu den verschiedenen Untersuchungsperioden. Es kam dabei die Anthron-Reagens-Methode nach ROE, 1954³¹⁾ zur Anwendung. Bei Berücksichtigung der verabreichten HÄS-Menge entsprechen die ermittelten Konzentrationen denen von THOMPSON, 1978⁴¹⁾ und von MISHLER, 1978²³⁾.

Abb. 6 zeigt das Verhalten des Hämatokrites, der aus Blutproben des zentral venösen Katheters bestimmt wurde, wobei dies sowohl in Prämix- und Postmix-Proben zur Kontrolle der korrekten Blutentnahme geschah. Der durchschnittliche Ausgangshämatokrit betrug $44,5 \pm 2,9\%$, sank nach Infusion auf $37,8 \pm 3,7\%$ ($p < 0,001$) und stieg im weiteren Verlauf kontinuierlich an, um nach 48 Stunden mit $40,8 \pm 3,9\%$ immer noch, aber nicht mehr signifikant, unter dem Ausgangswert zu liegen.

Diskussion

Nach Infusion von durchschnittlich 815 ml Plasmasteril zeigt sich bei normovolämen Patienten eine Volumenwirkung, die noch nach 6 Stunden sehr ausgeprägt ist (BV $107 \pm 1,1$, PV $116,6 \pm 3,2$). Es fällt auf, dass der Volumeneffekt 2 und 6 Stunden nach Infusion keine wesentliche Änderung aufweist. Unsere Methodik entsprach früheren Untersuchungen, um HÄS mit anderen Plasmaersatzmitteln vergleichen zu können. Daher fand keine Kontrollmessung nach 4 Stunden statt. Der treppenförmige Verlauf der Volumenwirkung mit nur minimaler Reduktion zwischen der 2. und 6. Stunde lässt aber sehr wohl einen plateauartigen Volumenzweiteffekt, wie ihn KÖHLER, 1978¹²⁾, BERGMANN und NECECK, 1975²⁾, und KILIAN et al., 1975¹¹⁾, ca. 4 Stunden post infusionem beschrieben haben, diskutieren. Nach KÖHLER, 1978¹²⁾, dürfte dieser Zweiteffekt dadurch zustandekommen, dass die enzymatische Aktivierung der Serumamylase zur Zunahme der Teilchenzahl und damit des kolloidosmotischen Druckes führt. Allerdings fällt bei uns die HÄS-Konzentration im Serum nicht stetig exponentiell, sondern zeigt wie BV und PV eine deutliche Treppenbildung, so dass wir auch HÄS-Verschiebungen von extravasal nach intravasal in diesem Zeitraum nicht ausschliessen können. Dabei ist aber zu berücksichtigen, dass leider einige Proben aufgetaut waren und nicht auszu-schliessen ist, dass diese Proben zu niedrige HÄS-Konzentrationen ergaben.

BV und PV sind im engen Rahmen regulierte Grössen. Jede von aussen forcierte Änderung des BV führt zu negativen Rückkoppelungsmechanismen, mit dem Ziel, den ursprünglichen Volumenzustand wieder herzustellen (GUYTON und CROWELL, 1961)⁵⁾. So wird jede induzierte Hypervolämie sowie eine Hypovolämie mässigen Grades in kurzer Zeit spontan korrigiert. Für die Restitution der Normovolämie sind in erster Linie Änderungen des kapillären lymphatischen Flüssigkeitsstromes zusammen mit vorgebildeten Albuminen bedeutungsvoll (SKILLMANN et al., 1967)³⁷⁾. HALDEMANN et al., 1979⁶⁾, fanden auch bei Korrektur einer induzierten Hypovolämie mit 3% Dextran in Ringerlaktat, nach einem durch den Plasmaverlust bedingten Abfall des intravasalen Albumins, eine schnelle Normalisierung, während das Albumin bei durch Dextran forcierter Hypervolämie nach dem 1. und 2. Tag signifikant abnahm.

Die Beurteilung der Volumenwirkung von Plasmapräparaten kann nur unter Berücksichtigung dieser Regulationsvorgänge geschehen, ist doch zu erwarten, dass die Volumenwirkung eines exogenen Kolloids anders imponieren wird, je nachdem, ob die Präparate diesen endogenen Regulationsmechanismen entgegenarbeiten oder ob sie von ihnen unterstützt werden.

24 Stunden nach HÄS-Infusion nimmt TPA bei induzierter Hypervolämie um $12,2 \pm 6,8\%$ ($p < 0,001$), nach 48 Stunden um $16,1 \pm 9,1\%$ ($p < 0,001$) hochsignifikant ab. In Abb. 7 wird der intravasalen totalen Kolloidkonzentration (Albumin- und HÄS-Konzentration) das jeweilige PV gegenübergestellt. Zu allen Messzeiten, ausser der letzten, zeigen beide Grössen eine gute Übereinstimmung. 48 Stunden nach Ende der Infusion allerdings besteht ein Kolloiddefizit, da zur ausscheidungsbedingten Reduktion der HÄS-Konzentration ein weiterer Abfall des totalen zirkulierenden Albumins hinzukommt. Diese Diskrepanz ist auch bei 3% Dextran, wenn auch weniger ausgeprägt, nach induzierter Hypervolämie nachgewiesen worden (SCHAER et al., 1979)³²⁾. Die Ursache dafür muss eher in einer Trägheit der physiologischen Regulationsmechanismen der Volumenhomöostase als in einem spezifischen Effekt von HÄS auf die Al-

buminkinetik gesucht werden. Spätere Messungen, um den Wiederanstieg des Albumins zu erfassen, wären hier wünschenswert gewesen, doch musste darauf aus Rücksicht auf die Patienten verzichtet werden. Es wird heute allgemein akzeptiert, dass bei gesunden Patienten ein Blutverlust von 1000—1500 ml in erster Linie mit Plasmaersatzpräparaten zu behandeln ist (SCHWARZ, 1977³⁴), (SCHWARZ und FREY-WETTSTEIN, 1976³⁵), (TSCHIRREN und HESS, 1975)⁴²). Nicht nur wird durch dieses Vorgehen die Häufigkeit einer Serumhepatitis vermindert, sondern eine gewisse Hämodilution scheint für die O₂-Versorgung der Gewebe durch Verbesserung der Mikrozirkulation einen echten Vorteil zu bieten (MESSMER, 1975¹⁹), (SUNDER-PLOSSMANN et al., 1971³⁹), (SUNDER-PLOSSMANN et al., 1976)⁴⁰). Neuere Untersuchungen von LUNDGAARD-HANSEN, 1978¹⁶), zeigen aber, dass der optimale Hämatokritwert mit ca. 36% bedeutend höher liegt als SUNDER-PLOSSMANN et al., 1971³⁹), und 1976⁴⁰), mit 25% postuliert haben.

Der weltweite Mangel an endogenen Albuminlösungen (PPL, Humanalbumin) hat dazu geführt, dass die Spendezentren darauf dringen, die Indikation für diese Lösungen strenger zu stellen (HÄSSIG, 1977⁸), (SCHWARZ, 1977³⁴), (SCHWARZ-FREY-WETTSTEIN, 1976)³⁵). Die Frage nach dem optimalen Blutersatz ist damit erneut in Fluss geraten (Rundtischgespräch der gemeinsamen Tagung der Schweiz. Chir. Fachgesellschaft und der Schweiz. Ges. für Intensivmedizin im Juni 1978 in Basel). Im Gegensatz zu Dextran, das wegen seiner Auswirkung auf das Gerinnungssystem auf 1,5 g/kg KG limitiert ist, liegt bei HÄS dieser Grenzwert um das 4- bis 5-fache höher (RITTMAYER, 1978³⁰), (THOMPSON, 1978⁴¹), (HARKE und WAWERSIK, 1978⁷). Beide Plasmaersatzpräparate verändern den von Willebrand Anteil des Faktors VIII, wie auch die Adhäsivität der Thrombozyten, aber anscheinend in unterschiedlichem Ausmass. Es fehlen zur Zeit noch Untersuchungen, um den Effekt von HÄS auf das Gerinnungssystem endgültig beurteilen zu können.

In bezug auf die Volumenwirkung erfüllt HÄS die vom «American National Research Council» definierten Kriterien für ein adäquates Volumenersatzmittel. Als wichtigste Eigenschaften werden gefordert:

1. Eine intravasale Halbwertszeit von mindestens 6 oder besser 12 Stunden,
2. die Kolloidmoleküle sollen metabolisiert und letztlich eliminiert werden und
3. eine Einschränkung der Organfunktion darf nicht erfolgen.

(METCALF, 1970²²), (MISHLER, 1978²³) und (THOMPSON, 1978⁴¹), fanden keinen wesentlichen Unterschied in der Dauer der Gewebsspeicherung von HÄS und Dextran nach Applikation grosser Dosen im Tierversuch, wobei die vorübergehende Gewebspersistenz von HÄS wie Dextran mit Schwellung durch die Kolloidkörner, z. B. im proximalen Tubulus, zu keiner Funktionseinbusse dieser Zellen führt. HÄS ist somit wegen seiner ausgeprägten und anhaltenden Volumenwirkung, seiner guten Haltbarkeit auch bei extremen Temperaturen, ähnlicher Wirkung auf die Albuminmobilisation wie Dextran und geringer Quote anaphylaktoider Reaktionen eine echte Alternative beim Blutersatz sowie im Rahmen der isovolämen Hämodilution. Es ist zu hoffen, dass es gelingt, die Auswirkungen von HÄS auf das Gerinnungssystem und Unterschiede zu Dextran in dieser Beziehung weiter abzuklären.

Zusammenfassung

Der Volumeneffekt und die Interaktion von 6%iger Hydroxyäthylstärke = HÄS (Plasmasteril®) mit dem zirkulierenden Plasmaalbumin ist an jungen normovolämen Patienten untersucht worden. HÄS ist ein neu in der Klinik eingeführter Plasmaersatzstoff, der besonders wegen seiner geringen Gefahr von anaphylaktischen Nebenwirkungen in letzter Zeit Interesse gefunden hat. Dabei wurde die Wirkung von 10 ml/kg Kg einer 6%igen HÄS-Lösung, was im Mittel 815 ml ergab, auf Blutvolumen, Plasmavolumen, Erythrozytenvolumen und totales zirkulierendes Albumin gemessen. Direkt nach der Infusion dieser Menge kommt es zu einer Zunahme des Blutvolumens um 780 ml = $14,8 \pm 3,8\%$ ($p < 0,001$) und des Plasmavolumens um 838,4 ml = $28,4 \pm 7,9\%$ ($p < 0,001$). Nach 6 Stunden beträgt der Volumeneffekt immer noch $+7,8 \pm 1,1\%$ beim Blutvolumen und $+16,3 \pm 3,1\%$ beim Plasmavolumen. Auffallend ist, dass sich die Volumenwirkung zwischen der 2. und 6. Stunde nicht wesentlich verringert. BV und PV zeigen nämlich in dieser Zeit einen treppenförmigen Verlauf, um erst dann stetig exponentiell auf das Ausgangsvolumen nach 24 Stunden abzusinken. Da der Verlauf der HÄS-Konzentration im Serum die gleiche Kurvenform aufweist, sind neben einem plateauartigen Volumenzweiteffekt, infolge einer durch Einfluss der Serumamylase gesteigerten Teilchenzahl, auch Verschiebungen von HÄS-Fractionen von extravasal nach intravasal zu diskutieren. Die Abnahme des totalen Plasmaalbumins nach 24 Stunden um $12,2 \pm 6,8\%$ ($p < 0,001$) und nach 48 Stunden um $16,1 \pm 9,1\%$ ($p < 0,001$) ist im Rahmen der physiologischen Regulationsmechanismen zur Aufrechterhaltung der Normovolämie zu erklären und demonstriert die Bedeutung der Interaktion exogener Kolloide mit endogenen Kontrollsystemen. Der stärkere Abfall nach 48 Stunden, zu einem Zeitpunkt, da das totale intravasale Kolloid ein Defizit aufweist, lässt eine gewisse Trägheit der Mechanismen der Volumenhomöostase vermuten. Bei einer früheren Untersuchung mit Dextran, bei gleicher Volumensituation, konnte diese Minderung der Albuminmenge ebenfalls nachgewiesen werden, so dass sich ein spezifischer Effekt von HÄS auf die Albuminmobilisation ausschliessen lässt.

HÄS zeigt insgesamt eine starke und lang anhaltende Volumenwirkung und keinen Unterschied zu Dextran in der Beeinflussung der Albuminkinetik. Zusammen mit ihrer geringen Wirkung auf das Gerinnungssystem, ihrer guten Haltbarkeit auch bei extremen Temperaturen und niedriger Quote anaphylaktoider Reaktionen stellt HÄS deshalb eine echte Alternative beim Blutersatz sowie im Rahmen der isovolämen Hämodilution dar.

Literatur

1. AHNEFELD, F. W., GRÜNERT, A., MERKENS, H. H.: Der primäre Volumenersatz mit Hydroxyäthylstärke — Tierexperimentelle und klinische Untersuchungen. 1. Schweiz. HÄS-Symposion, 26. 11. 1977, Zürich. Wiss. Info. Fresenius Stiftung, Beiheft 2, 102, 1978.
2. BERGMANN, H., NECEK, St.: Klinische Erfahrungen mit der Hydroxyäthylstärke. Vortrag auf dem Zentraleuropäischen Anästhesie-Kongress, Bremen, 1975.
3. DOENICKE, A.: Anaphylaktoide Reaktionen nach Applikation von Blutersatzmitteln beim Menschen und proph. Möglichkeiten. Vortrag am Kongress der Union Schweiz. Chir. Fachgesellschaft und der Schweiz. Gesellschaft für Intensivmedizin in Basel, 8.—10. 6. 1978.
4. EBERLEIN, H. J.: Fragebogen zur Verwendung bei anaphylaktoiden Zwischenfällen mit kolloidalen Substanzen. Persönliche Mitteilung, 1975.
5. GUYTON, A. C., CROWELL, J. W.: Dynamics of the heart in shock. Fed. Proc. Supp. 9, 20, 51, 1961.
6. HALDEMANN, G., SCHAEER, H., SPRING, Chr., FREY, P., GEBAUER, U., HOSSLI, G.: Effect of Dextrane on blood volume and interactions with volume regulatory systems. Intens. Care Med. 5, 11, 1979.
7. HARKE, H., WAWERSIK, J.: Indikationen und Einsatz verschiedener Plasmaersatzmittel bei Störungen der Haemostase im traumatischen hämorrhagischen Schock. 1. Schweiz. HÄS-Symposion, 26. 11. 1977, Zürich. Wiss. Info. Fresenius Stiftung, Beiheft 2, 78, 1978.
8. HÄSSIG, A.: Blut- und Plasmabeschaffung für die Herstellung von Komponenten und Derivaten im Rahmen eines integrierten nationalen Blutspendedienstes. Fortbildungskurs der SGAR, Bern, 18. 6. 1977.
9. HEDIN, H., RICHTER, W., RING, J.: Dextran-induced anaphylactoid reactions in man: role of dextran reactive antibodies. Int. Arch. Allergy. App. Immunol. in press.
10. KABAT, E. A., BERG, D.: Dextran antigen in man. J. Immunol. 70, 514, 1953.
11. KILIAN, J., SPILKER, D., BORST, R.: Wirkung von 6%iger Hydroxyäthylstärke, 4,5%igem Dextran 60 und 5,5%iger Oxypolygelatine auf Blutvolumen und Kreislauf bei Versuchspersonen. (The Effect of 6% Hydroxyethyl Starch, 4,5% Dextran 60 and 5,5% Oxy-Poly-Gelatine on Blood Volume and Circulation in Human Volunteers). Anaesthesist, 24, 193, 1975.
12. KÖHLER, H.: Elimination und Volumenwirkung von Hydroxyäthylstärke 450/0,7. 1. Schweiz. HÄS-Symposion, 26. 11. 1977, Zürich. Wiss. Info. Fresenius Stiftung, Beiheft 2, 71, 1978.
13. LANGNER, R., REICHENBACH, H.: Vier Fälle von anaphylaktoiden Reaktionen nach Volumensubstitution mit Dextranlösungen. Z. Prakt. Anästh. 10, 77, 1975.
14. LANGREHR, D., SINGBARTL, G., NEUHAUS, R.: Nebenwirkungen nach Dextran- und Gelatinepräparaten in der Infusionstherapie. Klinische Erfahrungen bei der anaphylaktoiden Sofortreaktion. Klin. Anästhesiol. Intensivther. 9, 73, 1975.
15. LORENZ, W., DOENICKE, A., FREUND, M., SCHMAL, A., DORMANN, P., PRAETORIUS, B., SCHÜRK-BULICH, M.: Plasmahistaminspiegel beim Menschen nach rascher Infusion von Hydroxyäthylstärke: Ein Beitrag zur Frage allergischer oder anaphylaktoider Reaktionen nach Gabe eines neuen Plasmasubstituts (Plasma Histamine Levels in Man Following Infusion of Hydroxyethyl Starch: A Contribution to the Question of Allergic or Anaphylactoid Reactions Following Administration of a New Plasma Substitute). Anaesthesist 24, 228, 1975.
16. LUNDGAARD-HANSEN, P.: Pathophysiologie des Blutverlustes. Vortrag am gemeinsamen Kongress der Union Schweiz. Chir. Fachges. und Schweiz. Ges. für Intensivmedizin, Basel, 1978.
17. MAURER, P. H.: Dextran, an antigen in man. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 83, 879, 1953.
18. MAURER, P. H., BERARDINELLI, B.: Immunologic studies with Hydroxyethyl Starch (HES) a proposed Plasma Expander. Transfusion 8, 265, 1968.

19. MESSMER, K.: Die Grundlagen der akuten präoperativen Hämodilution und Autotransfusion. In: In Indikation, Wirkung und Nebenwirkung kolloidaler Volumenersatzmittel. Klinische Anästhesiologie und Intensivtherapie 8, 1, Berlin, Heidelberg, New York, Springer 1975.
20. MESSMER, K., JESCH, F.: Volumenersatz und Hämodilution durch Hydroxyäthylstärke. 1. Schweiz. HÄS-Symposion, 26. 11. 1977, Zürich. Wiss. Info. Fresenius Stiftung, Beiheft 2, 42, 1978.
21. MESSMER, K. und JESCH, F.: Volumenersatz und Hämodilution mit Hydroxyäthylstärke. Infusionstherapie 5, 237, 1978.
22. METCALF, W., PAPADOPOULOS, A., TUFARO, R., BARTH, A.: A clinical physiologic study of hydroxyethyl starch. Surg. Gynec. Obstet. 129, 255, 1970.
23. MISHLER, J. M.: Die intravasale Elimination von HÄS. 1. Schweiz. HÄS-Symposion, 26. 11. 1977, Zürich. Wiss. Info. Fresenius Stiftung, Beiheft 2, 36, 1978.
24. MORR-STRATHMANN, U., LAWIN, P.: Unverträglichkeitserscheinungen nach Gabe von Dextranlösungen. Z. Prakt. Anästh. 10, 99, 1975.
25. RICHTER, W.: Immunologische Untersuchungen von Dextrannebenwirkungen. Klin. Anästh. Intensivtherapie 9, 48, 1975.
26. RICHTER, W., DE BELDER, A. N.: Antibodies against hydroxyethylstarch conjugate. Int. Arch. Allergy appl. Immunology. In press.
27. RING, J. und MESSMER, K.: Anaphylaktoide Reaktionen nach Infusionen kolloidaler Volumenersatzmittel. Chir. Praxis 21, 1, 1976.
28. RING, J., MESSMER, K.: Incidence and Severity of Anaphylactoid Reactions to colloid Volume Substitutes. Lancet 1, 466, 1977.
29. RING, J., SEIFERT, J., MESSMER, K., BRENDL, W.: Untersuchungen zur Frage der Nebenwirkungen bei Anwendung von Plasmaersatzmitteln. Anästhesiologie und Intensivtherapie, Bd. 9, S. 58, Berlin, Heidelberg, New York, Springer 1975.
30. RITTMAYER, P.: Klinische Erfahrungen mit 15 000 Infusionen Hydroxyäthylstärke. 1. Schweiz. HÄS-Symposion, 26. 11. 1977, Zürich. Wiss. Info. Fresenius Stiftung, Beiheft 2, 67, 1978.
31. ROE, J. H.: The determination of dextran in Blood and urine with Anthrone reagent. J. biol. Chem. 208, 889, 1954.
32. SCHÄER, H., HALDEMANN, G., SPRING, Chr., GEBAUER, U., FREY, P., HOSSLI, G.: 3% Dextran 70-Ringerlaktat als primärer Volumenersatz. Volumenwirkung bei normo- und hypovolämen Individuen. Schweiz. med. Wschr. 109, 437, 1979.
33. SCHÖNING, B., KOCH, H.: Pathergiequote verschiedener Plasmasubstitute an Haut und Respirationstrakt orthopädischer Patienten. Anaesthesist 24, 507, 1975.
34. SCHWARZ, H.: Verletzungen des Herzens und der grossen Gefässe. Verlag Hans Huber, Bern, Stuttgart, Wien, 1977.
35. SCHWARZ, H., FREY-WETTSTEIN, M.: Sicherer und kostenbewusster Blutersatz. Helv. chir. Acta 43, 621, 1976.
36. SIEWERT, R.: Messmethoden und klinische Bedeutung des Blutvolumens. Med. Lab. 21, 1, 1968.
37. SKILLMANN, J. J., AWAD, H. K., MOORE, F. D.: Plasma protein kinetics of the early transcapillary refill after hemorrhage in man. Surg. Gynec. Obstet. 125, 983, 1967.
38. SNEDECOR, G. W.: Statistical methods. 5. Aufl. Iowa State Univ. Press, Ames 1956.
39. SUNDER-PLESSMAN, L., KLÖVEKORN, W. P., MESSMER, K.: Blutviscosität und Hämodynamik bei Anwendung kolloidaler Volumenersatzmittel. Anästhesist 20, 172, 1971.
40. SUNDER-PLESSMAN, L., KLÖVEKORN, W. P., MESSMER, K.: Präoperative Hämodilution: Grundlagen, Adaptationsmechanismen und Grenzen klinischer Anordnung. Anästhesist 25, 124, 1976.
41. THOMPSON, W. L.: Pharmakologie von Hydroxyäthylstärke (HÄS). 1. Schweiz. HÄS-Symposion, 26. 11. 1977, Zürich. Wiss. Info. Fresenius Stiftung, Beiheft 2, 9, 1978.
42. TSCHIRREN, B., HESS, F. A.: Indikationsbereich von Plasmaersatzmitteln. Schweiz. med. Wschr. 105, 771, 1975.

43. ULMER, H.-V. und BÖNING, D.: Accuracy and sources of error in determining the blood volume with «volemtron». Anästhesist 8, 277, 1968.
44. WILLIAMS, J. A., FINE, J.: Measurement of blood volume with a new apparatus. New Engl. J. Med. 264, 842, 1961.

		HÄS-Gruppe	Kontrollgruppe
Zahl der Fälle	n	8	8
Altersverteilung	Jahre	36 (20—48)	31 (20—41)
Gewichtsverteilung	kg	80 (66—100)	74 (60—86)
Grössenverteilung	cm	174 (166—184)	175 (165—184)
Blutvolumen	Liter	5,27 ($\pm 0,81$)	5,38 $\pm 0,79$
Plasmavolumen	Liter	2,95 ($\pm 0,37$)	3,12 $\pm 0,45$
Erythrozytenvolumen	Liter	2,31 ($\pm 0,5$)	2,26 $\pm 0,45$
Totalplasmaalbumin	Gramm	121,68 ($\pm 19,4$)	117,5 $\pm 10,79$
Hämatokrit	%	44,5 ($\pm 2,93$)	46,3 $\pm 2,3$

Tabelle 1
Zusammenstellung des Patientengutes, unterteilt in HÄS- und Kontrollgruppe (Mittelwert $\pm$ Standardabweichungen).

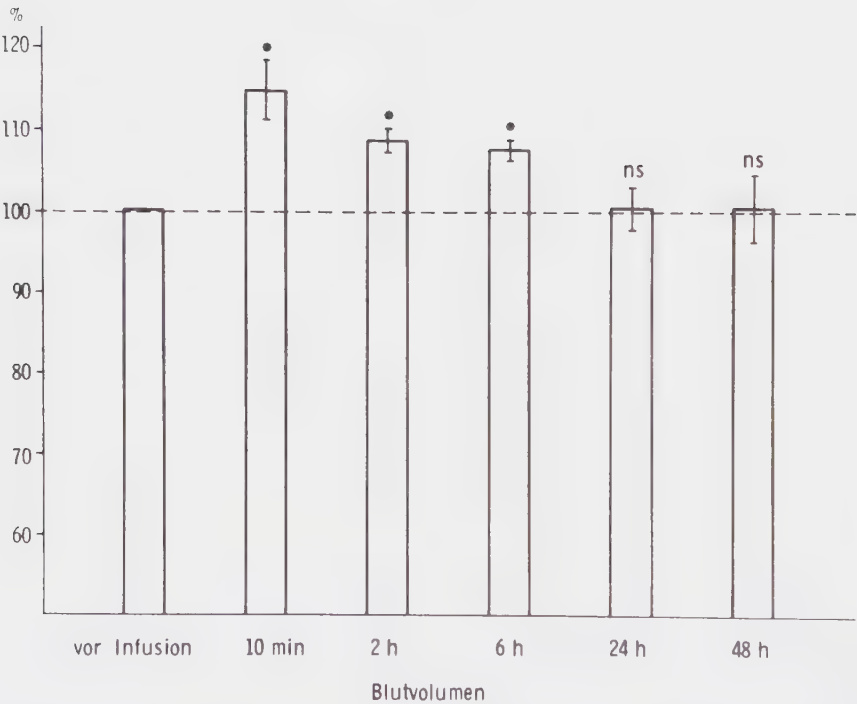


Abbildung 1
Verhalten des Blutvolumens nach Zufuhr von 815 ml 6%iger Hydroxyäthylstärke (HÄS).
Abszisse: Zeit nach Ende der Infusion.
Ordinate: Prozentuale Veränderungen vom Ausgangswert vor Infusion.
Signifikanzen: ns nicht signifikant
* $p \leq 0,001$
Mittelwerte: $\pm$ Standardabweichungen

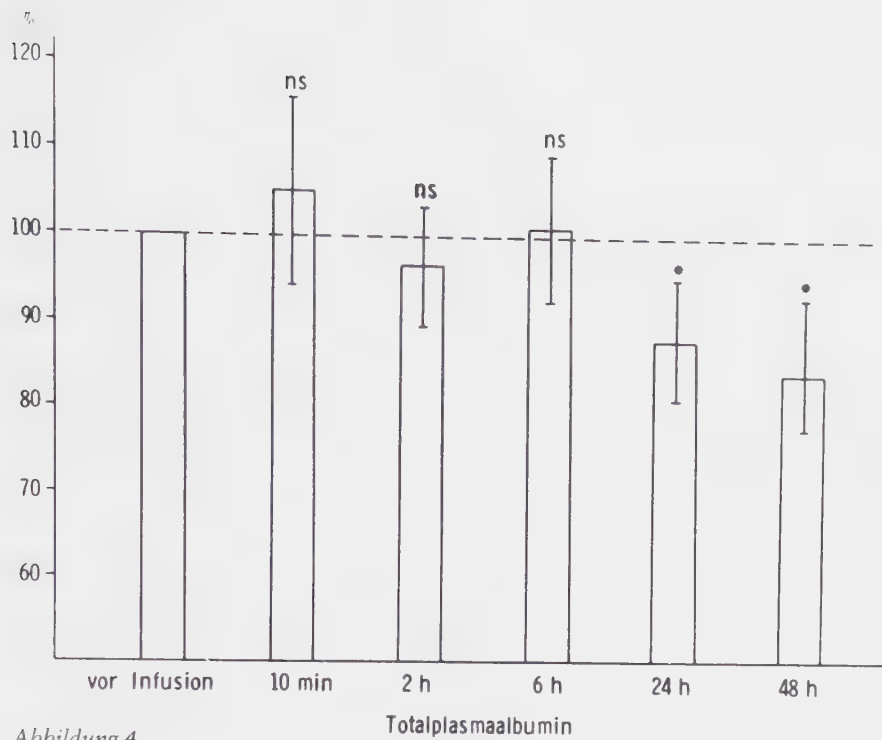


Abbildung 4
Verhalten des Totalplasmaalbumins. Vergl. Legende zu Abbildung 1

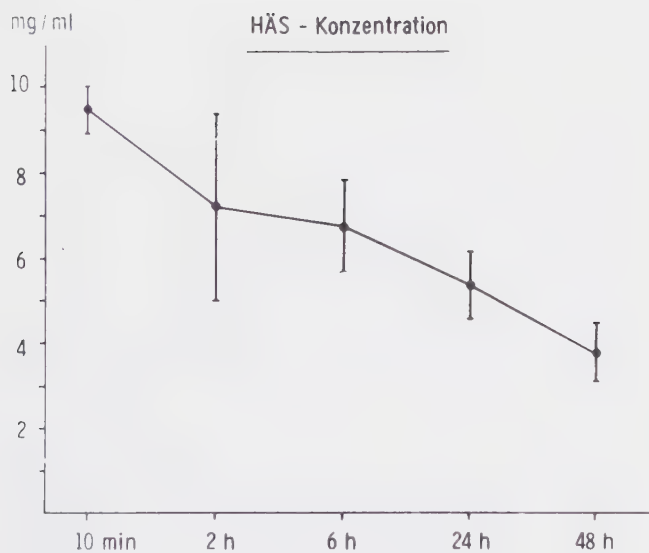


Abbildung 5
Verlauf der Serum-HÄS-Konzentration.
Abszisse: Zeit nach Ende der Infusion.
Ordinate: HÄS-Gehalt in mg pro ml Serum.

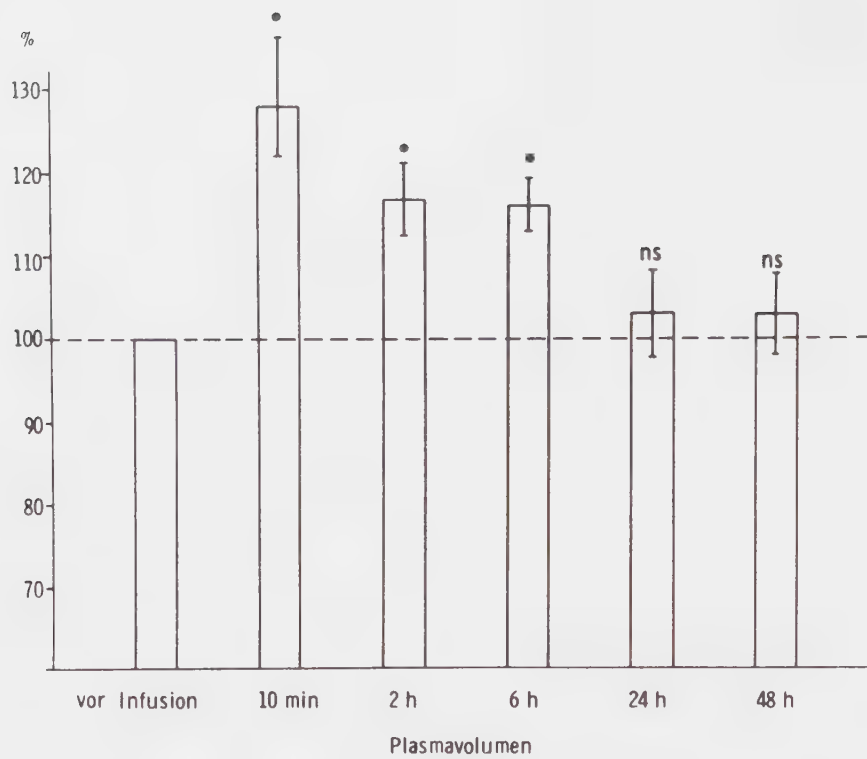


Abbildung 2
Verhalten des Plasmavolumens. Vergl. Legende zu Abbildung 1

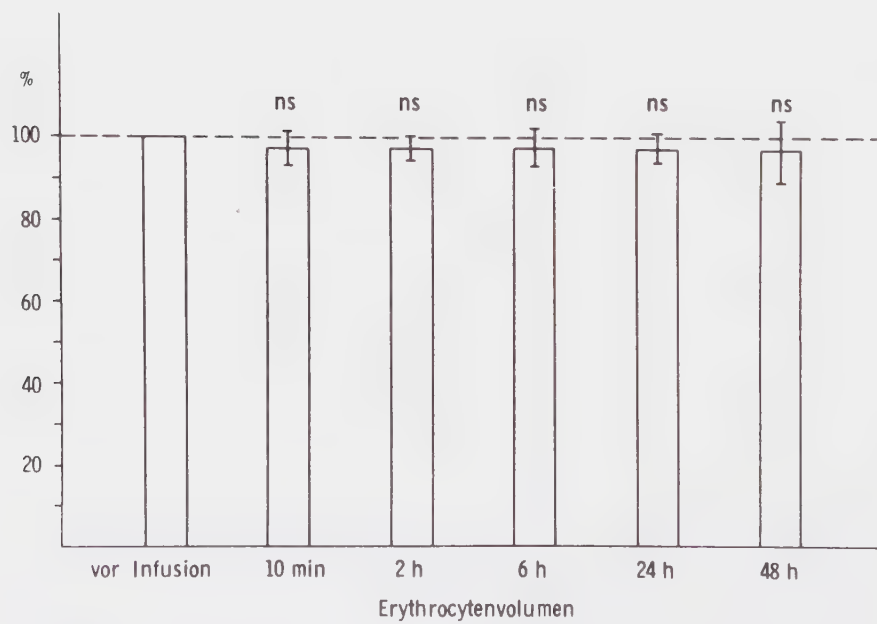


Abbildung 3
Verhalten des Erythrozytenvolumens. Vergl. Legende zu Abbildung 1

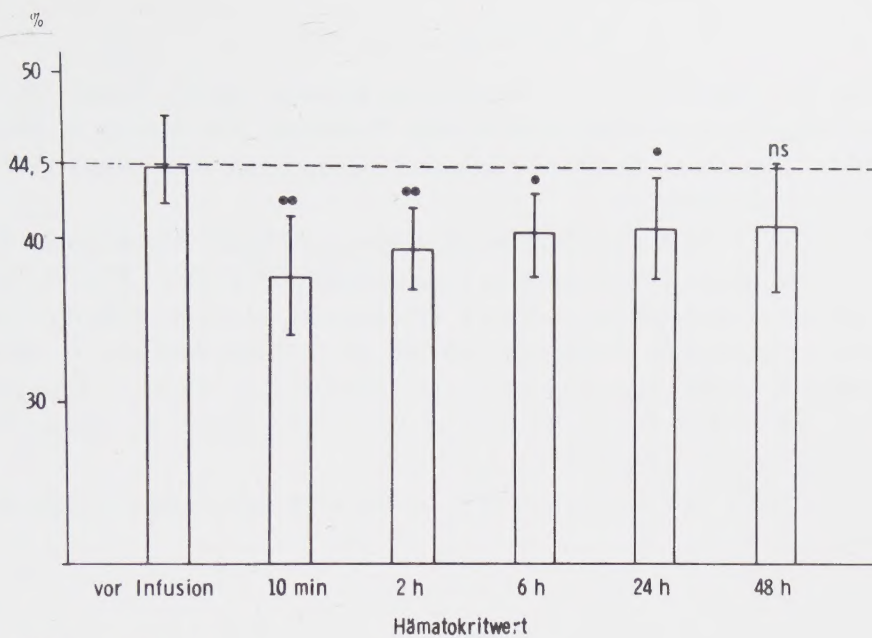


Abbildung 6
Verhalten des Hämatokritwertes. Vergl. Legende zu Abbildung 1

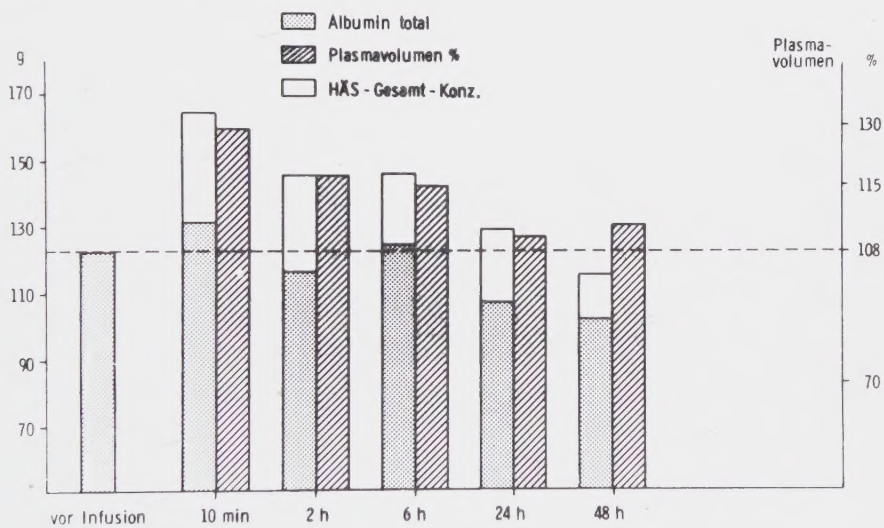


Abbildung 7
Verhalten von Totalplasmaalbumin, Totalplasma-HbS und Plasmavolumen (Mittelwerte).
Abszisse: Zeit nach Ende der Infusion.
Ordinate links: Totalplasmaalbumin in Gramm.
HbS-Gesamtkonzentration im Plasma darüber aufgetragen in Gramm.
Ordinate rechts: Prozentuale Veränderung des Plasmavolumens vom Ausgangswert.

Curriculum vitae

Geboren am 14. April 1950 in Willisau-Stadt, Kanton Luzern. Besuch der Primarschulen am Geburtsort. Anschliessend 4 Jahre Kantonale Mittelschule in Willisau bis 1966. Danach Übertritt an die Oberrealschule Luzern, die ich im Sommer 1969 mit der Maturität Typ C abschloss.

Ab Herbst 1969 Medizinstudium an der Universität Basel. Abschluss des Medizinstudiums in Basel im Juni 1976 mit dem Staatsexamen. Vom Juli 1976 bis November 1976 Abverdienen des Leutnantgrades als Truppenarzt. Danach während 2 Monaten Assistenzarzt am Institut für Pathologie in Basel. Ab 1. Januar 1977 bis 31. März 1979 Assistenzarzt am Institut für Anästhesie am Kantonsspital Aarau (Chefarzt Dr. A. ALDER, ab 1. Mai 1978 Dr. G. HALDEMANN), unterbrochen vom Abverdienen des Hauptmanngrades vom März 1978 bis Juli 1978.

Ab 1. April 1979 Assistenzarzt an der Chirurgischen Abteilung des Regionalspitals Rheinfelden.

